

Erworbene Panmyelopathien

von

Hans-Joachim Schwabel

aus

Fürth

1972 # 363



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548610_0091

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Demling
und aus der Kinderklinik
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer
der Universität Erlangen-Nürnberg

Erworbene Panmyelopathien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Hans-Joachim Schwabel

aus

Fürth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. med. G. Koch

Referent: Prof. Dr. med. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 29.5.1972

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	1
Eigene Untersuchungen	3
Diskussion	13
Zusammenfassung	34
Literatur	35

E i n l e i t u n g

Das Krankheitsbild der Panmyelopathie hat in letzter Zeit durch die von verschiedenen Seiten festgestellte wachsende Häufigkeit an Bedeutung gewonnen (5, 18, 47).

Aus zahlreichen Arbeiten über die Panmyelopathie geht hervor, daß über die genaue Bezeichnung dieses Krankheitsbildes keine Einigung besteht. Panzytopenie, Panmyelophthise, Panmyelopathie und Aplastische Anämie werden als synonyme Begriffe gebraucht. Die Tatsache jedoch, daß peripheres Blutbild und Knochenmarkbefund einander nicht entsprechen müssen - eine periphere Panzytopenie kann mit einem hyperplastischen Knochenmark einhergehen - läßt eine kritische Prüfung der Nomenklatur notwendig erscheinen.

Wesentliches und klinisch auffälligstes Merkmal des beschriebenen Krankheitsbildes ist die Verminderung aller aus dem Knochenmark stammenden Blutzellen im peripheren Blut, also die Panzytopenie. Auf das Blutbild bezogen erscheint dieser Begriff durchaus sinnvoll, ist aber nur für eine vorläufige Orientierung geeignet, da er lediglich ein Symptom beschreibt, das bei einer ganzen Reihe von hämatologischen Erkrankungen auftreten kann, die nicht zu den Panmyelopathien gezählt werden, wie Panzytopenien im Rahmen eines Hypersplenismus oder einer Perniziosa.

Die Bezeichnung Aplastische Anämie, welche besonders in der angelsächsischen Literatur vorherrscht, ist unserer Auffassung nach unexakt, da man unter Anämie definitionsgemäß eine Verminderung der Erythrozyten versteht. Die Ausweitung des Begriffes Anämie auf die Verminderung aller drei Zellarten, macht dann bei isoliertem Befall der Erythropoese die Einführung der Bezeichnung Aplastische Anämie im engeren Sinne nötig (pure red cell anemia).

Von den Namen, die auf den Zustand des Knochenmarks eingehen, ist Panmyelophthise zu wenig umfassend, da - wie bereits ausgeführt - auch zellreiche Bilder vorkommen.

Der Vielfältigkeit der Knochenmarkbefunde am ehesten gerecht werden Begriffe wie Knochenmarkinsuffizienz und Panmyelopathie, wobei wir dem letzteren den Vorzug geben, weil er das Betroffensein aller drei Zellsysteme besonders betont.

In letzter Zeit wurde auch von einem Aplastischen Syndrom gesprochen, worunter die Gesamtheit aller Störungen zu verstehen ist. (13) Aber auch hier liegt in dem Ausdruck "aplastisch" eine Beschränkung auf einen entsprechenden Zustand des Knochenmarks.

Wir werden im folgenden von Panzytopenie sprechen, wenn es sich um das periphere Blutbild handelt, und von Panmyelopathie, wenn wir uns auf das Knochenmark oder die Gesamtheit der Störungen beziehen. Beide Begriffe präjudizieren nichts bezüglich der pathologischen Anatomie des Knochenmarks. Entsprechend dem vorliegenden Markbefund werden wir von einer aplastischen, hypoplastischen oder hyperplastischen Form der Panmyelopathie sprechen.

Einteilung der Panmyelopathien

Die Panmyelopathien treten als angeborene und erworbene Formen auf. Die angeborenen Formen sind fast ausschließlich im Kindesalter von Bedeutung. Bei den erworbenen Formen müssen die primären oder idiopathischen von den sekundären oder symptomatischen getrennt werden. Bei den idiopathischen erworbenen Panmyelopathien läßt sich eine Ursache nicht feststellen. Die sekundären Formen weisen eine vielfältige Ätiologie auf. Sie können im Verlauf anderer Erkrankungen auftreten, oder Folge einer chemischen oder physikalischen Noxe sein. Auch immunologische Faktoren sind möglicherweise beteiligt.

Nicht in die Reihe der Panmyelopathien gehören andere hämatologische Erkrankungen, welche eine Panzytopenie aufweisen.

Dabei handelt es sich um folgende Krankheitsbilder (24) :

- 1.) Erkrankungen mit einem Hyperspleniesyndrom
- 2.) Osteomyelosklerose und -fibrose

- 3) Retikulosen
- 4) Akute Leukämien (aleukämische Form)
- 5) Diffuse Knochenmarksneoplasien
- 6) Perniziöse Anämien
- 7) Nächtliche paroxysmale Hämoglobinurien
- 8) Thymustumoren
- 9) Lupus erythematodes

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

Methodik

Für eigene Untersuchungen standen uns 50 Krankenblätter der Medizinischen und der Kinderklinik der Universität Erlangen aus den letzten 12 Jahren zur Verfügung. Ausgewählt wurden idiopathische und sekundäre erworbene Panmyelopathien. Nicht berücksichtigt wurden die unter 1 bis 9 aufgeführten Erkrankungen, sowie solche Panmyelopathien, die auf zytostatische Behandlung zurückzuführen waren.

Im peripheren Blutbild wurde eine Verminderung der Erythrozytenwerte unter 3,5 Mill. pro mm^3 , eine Verminderung des Hämoglobingehaltes unter 11 g%, eine Reduzierung der Leukozytenwerte unter 4000 pro mm^3 und der Thrombozytenzahlen unter 100 000 als Kriterium für die Diagnose gefordert.

Ergebnisse

Altersverteilung: In unserem Patientengut sind alle Altersstufen vertreten (Tab. 1). Eine Häufung läßt sich bei den unter 20-jährigen, sowie bei den über 50-jährigen feststellen. Die Geschlechtsverteilung war mit 27 männlichen und 23 weiblichen Patienten ausgeglichen.

Lebensalter in Jahren	Fallzahl
bis 10	14
11 - 20	8
21 - 30	1
31 - 40	2
41 - 50	4
51 - 60	6
61 - 70	10
über 70	5

Tab. 1: Altersverteilung bei 50 Panmyelopathien

Initiale Symptomatik

Als Frühzeichen, die auf den Beginn einer Panmyelopathie hindeuteten, wiesen 30 Patienten Blutungen als Zeichen der Thrombopenie auf. Dazu gehörten gehäuft auftretende Hämatome nach Bagatelltraumen, Petechien, Zahnfleischblutungen und Nasenbluten. Bei 17 dieser Patienten stand Nasenbluten im Vordergrund. Bei 31 Patienten bestanden Schwäche, Müdigkeit, Schwindel, Herzklopfen, Belastungsdyspnoe und Blässe als Folgen der Anämie. 11-mal waren diese Symptome mit hämorrhagischer Diathese vergesellschaftet. In 20 Fällen traten die Anämiesymptome allein auf.

Nur in 2 Fällen konnten wir initial gehäufte Infekte der oberen Luftwege beobachten, die über das normale Maß hinausgingen, sowie eine nekrotische Angina als Zeichen der Leukopenie. Infekte traten erst im weiteren Verlauf der Erkrankung häufiger auf.

Hämatologische Befunde

Initiale Blutbildveränderungen zur Zeit der Aufnahme:
Die durchschnittlich gefundenen initialen Blutwerte sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Erythrozyten	2,4 Mill.pro mm ³	1,0 - 4,6 Mill.pro mm ³
Hämoglobin	7,7 g%	3,6 - 14,1 g%
Leukozyten	2400 pro mm ³	400 - 4800 pro mm ³
Thrombozyten	47 000 pro mm ³	2500 - 250 000 pro mm ³
Retikulozyten	13 ‰	0 - 41 ‰

Tab. 2: Durchschnittliche initiale Blutwerte mit Grenzwerten

Interessant ist hier das Verhalten der Thrombozytenwerte in Bezug auf die Blutungsanamnese. Bei den Patienten, die eine hämorrhagische Diathese aufwiesen, betrugen die Thrombozytenzahlen im Durchschnitt 27 000 pro mm³. Bei 7 Patienten dieser Gruppe, lagen sie unter 10 000 pro mm³. Bei den Patienten ohne Blutungssymptome lag der Thrombozytendurchschnitt bei 67 000 pro mm³. Das Differentialblutbild bot in der Regel eine Neutropenie und eine relative Lymphozytose. Die Erythrozyten zeigten häufig Anisozytose und Poikilozytose, die Granulozyten in einigen Fällen toxische Granulationen.

In 15 Fällen wurde die Erythrozyten-Halblebensdauer bestimmt. 14-mal war sie deutlich vermindert.

28 von 33 untersuchten Patienten wiesen eine Erhöhung des Serumeisens auf. Die Erhöhung war in einigen Fällen beträchtlich und überschritt 250 gamma%. Insgesamt lagen die Serum-eisenwerte zwischen 27 und 800 gamma%.

Die alkalische Neutrophilenphosphatase wurde bei 14 Patienten bestimmt. Sie war in allen Fällen erhöht (128 - 360).

Die BKS wies in 42 Fällen eine mittelstarke bis erhebliche Beschleunigung auf.

Knochenmarkbefunde

Bei allen 50 Patienten wurde das Knochenmark zytologisch untersucht. Durch Verlaufskontrollen konnten auch wechselnde Bilder, wie sie bei der Panmyelopathie nicht selten sind, erfaßt werden.

In solchen Fällen wurde der Diagnose der am häufigsten auftretende Befund zugrundegelegt.

Es fanden sich 30 Hypoplasien, 12 Aplasien und 8 Hyperplasien. Insgesamt überwogen die Markbefunde mit verminderter Blutbildung. Eine histologische Untersuchung des Knochenmarks (Biopsie oder Obduktion) wurde in 25 Fällen durchgeführt. Von den 30 zytologisch diagnostizierten Hypoplasien wurden 14 histologisch untersucht. Dabei konnte die Diagnose einer Hypoplasie 11-mal bestätigt werden. Dreimal ergab sich eine Aplasie.

Von den 12 zytologisch festgestellten Aplasien wurden 7 histologisch untersucht. 6 davon konnten bestätigt werden. In einem Fall ergab sich histologisch eine Hypoplasie.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß von 42 zytologisch diagnostizierten Hypo- oder Aplasien 21 histologisch nachgeprüft wurden. In allen 21 Fällen ergab sich wieder eine Hypo- oder Aplasie. Zytologie und Histologie stimmten also im wesentlichen überein.

Anders lagen die Verhältnisse bei den 8 zytologisch festgestellten Hyperplasien. Vier davon wurden histologisch geprüft. Dabei fanden wir 3 Aplasien und eine Hypoplasie. Zytologie und Histologie stimmten also bei den zellreichen Markbefunden weniger überein.

Sonstige klinische Befunde

Bei der Einteilung der Panmyelopathien wurde bereits darauf hingewiesen, daß splenomegale Formen im Sinne eines Hypersplenismus nicht zum beschriebenen Krankheitsbild gehören.

Wir fanden eine Splenomegalie bei 7 unserer Patienten. Diese Fälle wurden nur deshalb in die Untersuchung aufgenommen, weil sich jeweils eine Erklärung für die Milzvergrößerung ergab und ein Hypersplenismus weitgehend ausgeschlossen werden konnte. Bei 3 Patienten konnten wir einen Milztumor schon bei der Aufnahme tasten. Zwei davon waren Kinder, die kurz zuvor Masern bzw. Mumps durchgemacht hatten. Zytologisch fand sich

in diesen 3 Fällen ein aplastisches Mark; bei einem Patienten wurde der zytologische Befund durch den histologischen erhärtet. Im Zusammenhang mit einem Hypersplenismus wird dagegen ein hyperplastisches Mark gefordert (7, 8, 1, 16). Bei 4 Patienten bildete sich der Milztumor erst im weiteren Verlauf der Erkrankung aus. In einem Fall handelte es sich um einen Übergang in eine akute Myelose, einmal wurde autopsisch eine septische Milz nachgewiesen und zweimal eine Hämosiderose. 15-mal fanden wir eine Lebervergrößerung, für die in mehr als der Hälfte der Fälle eine Erklärung gefunden wurde: Chronische Hepatitis in 4 Fällen, Hämosiderose in 3 Fällen, septische Lebernekrose in einem Fall. In 7 Fällen blieb die Ursache der Lebervergrößerung unbekannt.

Elektrophorese: Das Elektropherogramm lag in 30 Fällen vor. Eine für die Panmyelopathie spezifische Veränderung der Serum-eiweiße fand sich nicht. Die Gamma-Globuline waren bei 10 Patienten erhöht und bei 8 vermindert. Die α_2 -Globuline waren in 11 Fällen erhöht. Sechsmal war das Elektropherogramm unauffällig.

Immunelektrophorese: Auch hier ergaben sich keine für das Krankheitsbild spezifischen Befunde. Die Ig-M-Globuline waren in 6 Fällen vermehrt und in 5 Fällen vermindert. Bei 8 Patienten war das Immunelektropherogramm normal.

Verlauf

Der Verlauf einer Panmyelopathie wird im wesentlichen von den Komplikationen bestimmt, die durch die Verminderung der Leukozyten und Thrombozyten verursacht werden. Wir sahen häufig fieberhafte Infekte u.U. bis zum Vollbild der Sepsis, wobei sowohl Bakterien als auch Pilze als Erreger gefunden wurden. In vielen Fällen traten immer wieder Blutungen auf, von Petechien als der harmlosesten Form bis zu tödlichen Blutungen

im Gehirn oder im Gastrointestinaltrakt.

In 4 Fällen konnten wir einen Übergang in eine akute Myelose beobachten. 3-mal wurde die Diagnose allein aufgrund des Blutbildes gestellt, in dem zahlreiche Myeloblasten auftraten. In einem Fall wurden zusätzlich im Knochenmark zahlreiche Myeloblasteninseeln gefunden. Eine nähere Aufschlüsselung dieser 4 Fälle zeigt Tabelle 3.

Fall	Alter	Geschl.	Vorausgehender KM-Befund	Zeit zw. Beginn d. Panmyelopathie u. Auftr. d. Myelose	Ursache der Panmyelopathie	Ausgang
1	46	♂	Cyt. Hyperplasie Hist. Aplasie	8 Monate	Phenylbutazon + Pyrazolon	Tod
2	65	♂	Cyt. Hist. Hypoplasie	20 Monate	Phenylbutazon + Pyrazolon	Tod
3	53	♂	Cyt. Hypoplasie	4 Monate	Benzol	Tod
4	39	♂	Cyt. Hyperplasie	5 Monate	Benzol	Tod

Tab. 3: Übergänge einer Panmyelopathie in eine Leukose.

Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß es sich bei Fall 1 und 2 der Tabelle um Brüder handelt. Beide hatten wegen rheumatischer Beschwerden jahrelang Phenylbutazon und Pyrazolon eingenommen.

Von unseren 50 Patienten sind 30 verstorben, 18 leben noch, davon 10 über 1 Jahr. Bei 2 Patienten konnte der Ausgang nicht ermittelt werden.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei den tödlich verlaufenen Fällen 13,6 Monate. Dabei wurde ein Grenzfall mit 9 Jahren Überlebensdauer nicht berücksichtigt.

Die längsten Überlebenszeiten in dieser Gruppe betrugen 5 und 9 Jahre, die kürzesten 3 und 4 Wochen. Das Alter scheint für die Dauer der Überlebenszeit eine gewisse Rolle zu spielen.

Bei 14 Patienten unter 20 Jahren ergab sich eine durchschnittliche Überlebensdauer von 8,7 Monaten, während sie für 16 Patienten über 20 Jahren immerhin 17,7 Monate betrug. In jungen Jahren scheint die Krankheit also akuter zu verlaufen.

Todesursachen: Die Komplikationen der Panmyelopathie spiegeln sich am besten in den Todesursachen wider. Von unseren 30 Verstorbenen wurden 13 obduziert. In ebenfalls 13 Fällen konnte die Todesursache klinisch mit großer Wahrscheinlichkeit angegeben werden. Viermal blieb die Todesursache unbekannt.

In Tabelle 4 sind die Todesursachen näher aufgeführt.

Todesursachen	obduziert	nicht obduziert	gesamt
Herz-Kreislauf-Versagen	2	5	7
Sepsis	5	1	6
Hirnblutung	4	4	8
Gastrointestinalblutung	1	2	3
Sonstige	1	1	2

Tab.4: Todesursachen in 26 Fällen

Bei den beiden Fällen in der letzten Spalte der Tabelle 4 handelt es sich um eine Meningitis und eine Blutung aus einem Zungenkarzinom.

Therapie

Behandelt wurde neben Bluttransfusionen, Erythrozytenkonzentraten, Cohnscher Fraktion und Hämostyptika vor allem mit Kortikoiden. Alle Patienten bekamen Kortisonderivate, häufig in Kombination mit anrogenen und anabolen Steroidhormonen. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Therapie. Die Bestimmung der Erfolgskriterien erfolgte nach einem Schema von Gross et al. (14).

	Glukokortikoide	Glukokortikoide + Androgene oder Dianabol
volle Remission Hb 12 g% Leukozyten 4000 Thrombozyten 100 000	0	0
Teilremission Hb 10 g% Leukozyten 3000 Thrombozyten 80 000	0	0
mäßig gebessert Hb 8 g% Leukozyten 2000 Thrombozyten 60 000 oder gute Ergebnisse nur in 1-2 Kriterien	5	4
verstorben	13	17

Tab.5: Therapieergebnisse bei 39 Patienten

Die Ergebnisse weichen in den beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander ab. Durch die genannte Therapie war es zwar manchmal möglich eine vorübergehende Besserung des Blutbildes zu erzielen, auf Dauer konnten jedoch nur wenige Fälle beeinflusst werden. Eine über lange Zeit reichende Normalisierung des Blutbildes sahen wir in keinem Fall.

Nach diesen Ergebnissen müssen die therapeutischen Möglichkeiten mit größter Zurückhaltung beurteilt werden. Auch die Erfahrungen mit Anabolika ändern daran nichts. Von 5 Patienten, die über Monate mit hohen Dosen Primobolan behandelt wurden, sind 3 verstorben.

Prognose

Trotz der ungünstigen Prognose stellt sich im Einzelfall die Frage, ob es Kriterien gibt, nach denen der weitere Verlauf wenigstens abgeschätzt werden kann.

Wir untersuchten daher, ob sich ein Zusammenhang findet, zwischen den Initialwerten von Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten und Retikulozyten und Ausgang und Dauer der Erkrankung.

Dem initialen Hämoglobingehalt kam dabei in unserem Krankengut keine prognostische Bedeutung zu. Auch bei den Leukozytenzahlen fand sich kein Zusammenhang mit dem Ausgang oder der Dauer der Krankheit. Bei den Retikulozyten standen die Initialwerte nur mit der Krankheitsdauer in einem gewissen Zusammenhang. Die Retikulozytenzahl betrug im Durchschnitt 7⁰/100 bei den Patienten, die weniger als 5 Monate lebten und 17⁰/100 bei denjenigen, die länger als 5 Monate am Leben blieben. Dagegen fanden wir in der Gruppe mit den höheren Retikulozytenwerten nicht weniger Todesfälle.

Ähnliches gilt für die Thrombozytenwerte. Bei den 30 tödlichen Fällen lebten diejenigen Patienten mit durchschnittlichen Werten um 60 000 länger als 6 Monate. Ein Zusammenhang mit dem Ausgang der Erkrankung bestand auch hier nicht.

Am ehesten lassen sich noch von den Knochenmarkbefunden aus Rückschlüsse auf die Prognose ziehen. Die durchschnittliche Überlebenszeit bei den tödlichen Fällen betrug bei hypoplastischen Formen 15,5 Monate, bei aplastischen Formen nur 7,5 Monate. Von 5 Patienten, die seit über 3 Jahren leben, weisen 4 eine Hypoplasie und nur einer eine Aplasie auf.

Prognostisch sichere Schlüsse können jedoch aus den genannten Ergebnissen nicht gezogen werden.

Ursachen

Bei 22 Patienten mit Panmyelopathie konnten wir eine Ursache mit einiger Wahrscheinlichkeit ermitteln.

An erster Stelle mit 10 Fällen stehen die Knochenmarkschäden durch Medikamente (Tabelle 6).

Medikament	Zahl der Fälle
Chloramphenikol allein	3
Chloramphenikol + Sulfonamide	1
Phenylbutazon + Pyrazolon	3
Tetracyclin	2
Analgetika	1

Tab. 6: Medikamente als Ursachen von Panmyelopathien

Anuere Schädigungen des Knochenmarks durch chemische Substanzen konnten wir bei 3 Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit feststellen. Zweimal handelte es sich um jahrelange Einwirkung von Benzol, einmal um jahrelangen Kontakt mit Rohoel. In zwei Fällen muß ein ursächlicher Zusammenhang der Panmyelopathie mit einem Bodenlack diskutiert werden. Es handelt sich bei diesen beiden Fällen um Geschwister.

Die häufigste Ursache nach den Medikamentenschäden stellte in unserem Untersuchungsgut die Hepatitis dar. 3 Patienten wiesen eine histologisch gesicherte chronisch-aggressive Hepatitis auf, bei einem weiteren bestand klinisch der Verdacht einer chronischen Hepatitis. In 2 Fällen ging der Panmyelopathie eine akute Hepatitis voraus.

In 2 Fällen könnte die Panmyelopathie durch Mumps bzw. Tbc verursacht worden sein.

Einmal fanden sich Autoantikörper gegen Thrombozyten. Hier liegt der Verdacht einer Autoimmunpanmyelopathie nahe.

In 28 Fällen konnte keine Ursache ermittelt werden.

Sie müssen der idiopathischen Form zugerechnet werden.

D i s k u s s i o n

Die Diagnose einer Panmyelopathie setzt eine Panzytopenie im peripheren Blut voraus. Isolierte Verminderungen einer oder zweier Zellreihen werden definitionsgemäß nicht zur Panmyelopathie gezählt.

Die Frage, von welchen Werten im peripheren Blutbild ab, eine Panzytopenie vorliegt, wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt (21, 34, 35, 52, 55).

Als untere Grenze des Hämoglobingehaltes werden 11 - 13 g% angegeben. Bei den Leukozyten werden als untere Werte 3000 pro mm^3 (52) bis 5000 pro mm^3 (34) genannt, bei den Thrombozyten Werte zwischen 100 000 und 150 000 pro mm^3 .

Bei unseren Untersuchungen haben wir folgende untere Grenzwerte im Blutbild als Kriterium der Panzytopenie gefordert: Hämoglobin 11 g%, Erythrozyten 3,5 Mill. pro mm^3 , Leukozyten 4000 und Thrombozyten 100 000 pro mm^3 . Tatsächlich lagen in unserem Krankengut die Werte im Schnitt erheblich niedriger. Lange bevor das erste Blutbild die Diagnose sichert, bestehen in der Regel eine Reihe von Symptomen, die auf das Krankheitsgeschehen hinweisen. Als Zeichen der Anämie sieht man häufig uncharakteristische Beschwerden wie Schwindel, Abgeschlagenheit und Sensationen von seiten des Kreislaufs in Form von Tachykardien und Belastungsdyspnoe. Blässe als deutlicher Hinweis auf eine Anämie tritt oft erst bei ausgeprägteren Formen auf.

Auffälliger sind die Zeichen der hämorrhagischen Diathese. Sie reichen von Petechien und Mikrohämatomen bis zum stärksten Nasenbluten, das operativer Behandlung bedarf.

Als Folge der Leukopenie kommt es in vielen Fällen zu einer verstärkten Infektanfälligkeit. Im Vordergrund stehen bakterielle und mykotische Infektionen (55). Bevorzugte Lokalisationen sind die Lippen, die Mundschleimhaut und der Rachenring. Wir sahen allerdings nur 2 Fälle mit gehäuften Infekten zu Beginn der Erkrankung. Ebenso wie gastrointestinale Blutungen

traten diese Symptome erst im weiteren Verlauf der Erkrankung häufiger auf.

Die hier geschilderte vielseitige Symptomatik der Panzytopenie und im engeren Sinne auch der Panmyelopathie darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß ein nicht unbeträchtlicher Teil lange Zeit ausgesprochen symptomarm verläuft (55).

So wiesen 20 unserer 50 Patienten nur uncharakteristische Beschwerden wie Appetitlosigkeit und Schwäche auf. In 2 Fällen wurde die Erkrankung nur durch die Routinekontrolle des Blutbildes entdeckt.

Nicht immer stimmen Allgemeinbefinden, Schweregrad der Symptome und Blutbild überein. Insbesondere muß kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infekten und dem Grad der Granulozytopenie bestehen (35). Diese Tatsache deutet auf eine funktionelle Minderwertigkeit der im Knochenmark produzierten Zellen hin. Auch bei höheren Leukozytenzahlen können durch die geminderte Funktionsfähigkeit Infekte auftreten. Dagegen konnten wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren (35) eine deutliche Korrelation zwischen dem Auftreten von Blutungen und den Thrombozytenzahlen beobachten.

Entscheidend für die Diagnose ist in jedem Fall der Knochenmarkbefund. Einen bestimmten, für die Panmyelopathie typischen Knochenmarkbefund gibt es nicht. Vielmehr kommen neben Aplasien und Hypoplasien auch hyperplastische und sogar normoplastische Bilder vor (8, 11, 13, 20, 24, 35, 52, 55).

Von verschiedenen Seiten wird der Anteil der hyperplastischen Markbefunde mit annähernd 50% angegeben (20, 43, 55).

Diese hohe Zahl konnten wir anhand unseres Krankengutes nicht bestätigen. Zytologisch wiesen lediglich 8 unserer Patienten eine Knochenmarkshyperplasie auf.

Allgemein wird die Auffassung vertreten, daß zytologische Untersuchungen des Knochenmarks allein keine sichere Aussage über die wirklichen pathologisch-anatomischen Verhältnisse erlauben. Besonders kritisch sind zytologisch diagnostizierte Aplasien und Hypoplasien zu bewerten, da ein zellarmes Bild

sowohl auf einer ungleichmäßigen Verteilung von fibrosierten und zellreichen Anteilen in der Spongiosa, als auch auf einer fehlerhaften Punktionstechnik beruhen kann (52).

Bei leerem Mark sollte daher möglichst auch eine Knochenbiopsie erfolgen, während sie bei hyperplastischen Formen nicht unbedingt notwendig ist (13). Im eigenen Krankengut fanden wir allerdings bei aplastischem und hypoplastischem Mark die größte Übereinstimmung zwischen zytologischem und histologischem Befund, während bei 4 von 8 zytologisch gefundenen Hyperplasien histologisch ein zellarmes Mark gefunden wurde.

Eine weitere Schwierigkeit in der Beurteilung des Knochenmarks bei Panmyelopathie stellt die Tatsache dar, daß die Befunde nicht selten wechseln können. Auch wir sahen in einigen Fällen bei wiederholten Punktionen in schnellem Wechsel Hypoplasien und Hyperplasien. Natürlich könnten diese Unterschiede auf die erwähnte Unsicherheit der Zytologie zurückzuführen sein. Andererseits ergeben sich aber auch Differenzen zwischen histologischen Befunden, z.B. zwischen Biopsien und Autopsien (43).

Die Knochenmarkbefunde bei Panmyelopathie können ein vielfältiges Bild bieten. Funktionell führen jedoch alle diese unterschiedlichen pathologisch-anatomischen Formen zur Knochenmarkinsuffizienz mit peripherer Panzytopenie.

Neben diesen für die Diagnose entscheidenden Befunden finden sich bei der Panmyelopathie weitere charakteristische Veränderungen: Die BKS ist gewöhnlich mittelmäßig bis stark beschleunigt (1, 20, 52, 55). Wir konnten ebenfalls in 47 Fällen eine Beschleunigung der BKS feststellen. Die Ursache der hohen BKS ist nicht sicher bekannt. Es könnten einerseits Veränderungen der Erythrozytenzahl und -struktur dafür verantwortlich sein. Andererseits könnten auch Veränderungen der Serumeiweiße, etwa eine Vermehrung der Gamma-Globuline dazu führen (17). Nicht immer jedoch findet sich eine solche Vermehrung der Gamma-Globuline. Wir sahen sie genauso oft ernied-

rigt wie erhöht. Schließlich kommen für die oft extrem hohen BKS-Werte auch noch Antikörperwirkungen infrage (1). Die BKS-Beschleunigung steht jedenfalls nicht unbedingt in einem Zusammenhang mit komplizierenden Infekten. Man sieht sie häufig ohne diese schon zu Beginn der Erkrankung. Ein weiteres auffälliges Merkmal der Panmyelopathien, das sie mit den sideroachrestischen Anämien gemeinsam haben, ist der erhöhte Serumeisenspiegel. Als Ursache dafür dürfte eine ungenügende Eiseninkorporationsrate der Erythrozyten infrage kommen (24). Keiser (24) weist daraufhin, daß bei aplastischen Formen eine verlangsamte Eisenclearance vorliegt, während sie bei den normoblastären refraktären Anämien mit normaler bis gesteigerter Zellularität des Knochenmarks eher verkürzt ist und ein vermehrtes Eisen-Turnover auf eine gesteigerte Erythropoese hinweist. Die periphere Panzytopenie und die verkürzte Erythrozytenlebensdauer, die auch wir in einer ganzen Reihe von Fällen fanden, könnten im Zusammenhang mit dem vermehrten Eisen-Turnover auf eine ineffektive Erythropoese bei den hyperplastischen Formen hinweisen. Beide Befunde, die Verminderung der Eiseninkorporationsrate und die verkürzte Erythrozytenlebensdauer (18) können zwar die unmittelbare Ursache der Anämie sein (55), die Pathogenese der Panmyelopathie vermögen auch diese Tatsachen nicht wesentlich zu erhellen. In vielen Fällen ist auch die alkalische Neutrophilen-Phosphatase erhöht (19, 34, 35, 47). Die Werte können aber in den einzelnen Fällen stark wechseln. Auch erniedrigte Werte kommen vor (35).

Ein spezifisches zytochemisches Bild bei Panmyelopathie gibt es nicht (19). Allerdings kann die Bestimmung der alkalischen Neutrophilen-Phosphatase gerade in den Fällen von differentialdiagnostischer Bedeutung sein, in denen erniedrigte Werte vorliegen. Hier besteht immer der Verdacht, auf eine aleukämische Leukose (19).

V e r l a u f

Der Verlauf einer Panmyelopathie wird im wesentlichen von Blutungen und Infektionen bestimmt (35, 55). Muller und Ganzoni (35) fanden bei 87% ihrer Patienten Blutungen und bei 65% Infekte. Wir sahen relativ häufig Hirnblutungen, was auch von anderen Autoren bestätigt wird (47, 55).

Vom Zeitpunkt des Auftretens dieser Komplikationen und ihrem Ausmaß hängen im wesentlichen die Verlaufsdauer und der Ausgang der Erkrankung ab. In einem hohen Prozentsatz der Fälle verläuft die Erkrankung tödlich. Von den 23 Fällen Muller und Ganzonis (35) starben 10. Bei Lewis (27) starben innerhalb von 15 Monaten 50% der Patienten und von 266 Patienten Zachs (55) verstarben 96. Von unseren 50 Patienten sind 30 verstorben, davon 14 innerhalb von 6 Monaten und weitere 7 innerhalb eines Jahres. Die Zahl der tödlichen Verläufe schwankt also zwischen 36 und 60%.

Todesursachen und häufigste Komplikationen stimmen überein. Im Vordergrund stehen Kreislaufversagen, Hirnblutung, Sepsis und gastrointestinale Blutungen.

Die einzelnen Ursachen sind in der einschlägigen Literatur mit unterschiedlicher Häufigkeit vertreten. Bei Stacher (47) stehen Hirnblutungen und Sepsis im Vordergrund, ebenso bei Zach (55). Dies deckt sich weitgehend mit unseren eigenen Ergebnissen. Am häufigsten sahen wir Hirnblutungen, etwa gleich oft Sepsis und Herz-Kreislaufversagen. Dagegen fand Remmele (38) nur einen Fall von Hirnblutung.

Bei allen Ähnlichkeiten in einer großen Anzahl von Fällen, können die Verlaufsformen im Einzelfall sehr unterschiedlich sein (47). Während in einem Fall die Krankheit über Monate und Jahre verlaufen kann, führt sie im anderen Fall innerhalb weniger Wochen zum Tod.

Muller und Ganzoni (35) fanden bei den Fällen, die eine Teilremission oder eine anhaltende Besserung verzeichneten, eine durchschnittliche Dauer der Panmyelopathie-Periode von 10-13 Monaten. Bei ihren letalen Fällen betrug die durchschnitt-

liche Dauer 23 Monate. Wir fanden bei unseren letalen Fällen eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 13,6 Monaten. Bei 10 von 18 unserer noch lebenden Patienten dauert die Erkrankung schon über ein Jahr.

Unterschiede in der Krankheitsdauer haben zu dem Versuch geführt, die Panmyelopathie klinisch in akute, subakute und chronische Verlaufsformen einzuteilen (55).

akute Form	6 Monate
subakute Form	6 - 12 Monate
chronische Form	12 Monate

Tab. 7: Einteilung der Panmyelopathie nach der Verlaufsdauer nach Zach et al. (55)

Unterschiede zwischen diesen 3 Verlaufsformen sollen außer in der verschieden langen Dauer auch noch in der Ätiologie bestehen. Chronische idiopathische Formen scheinen langsamer zu verlaufen, während akut dosisabhängige und allergische medikamentös verursachte Formen einen dramatischeren Verlauf zeigen (55). In unserem Krankengut konnten wir diesen Zusammenhang nicht finden. Bei unseren 30 letalen Fällen ergaben sich hinsichtlich der Verlaufsdauer keine signifikanten Unterschiede zwischen idiopathischen und medikamentösen Formen. Die chronischen Formen verlaufen in der Mehrzahl der Fälle progredient, seltener schubweise. Für die chronischen Verlaufsformen ermittelten Zach et al. (55) eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 3,7 Jahren. Auch wir haben einige Patienten in unserem Untersuchungsgut, die schon länger als 2 Jahre leben.

Eine besondere Verlaufsform der Panmyelopathie, über die mehrfach berichtet wurde, stellt der Übergang in eine Myelose dar. (27, 34, 47, 55). Besonders hyperplastische Formen sollen

zum Übergang in akute Leukosen neigen. Wir selbst konnten derartige Verlaufsformen 4-mal beobachten. Die Frage, ob eine Panmyelopathie oder ein präleukotisches Stadium vorliegt, ist ein schwieriges differentialdiagnostisches Problem. Oft kann erst aus dem weiteren Verlauf der Erkrankung die endgültige Diagnose gestellt werden (34). Unklarheit herrscht auch über den Mechanismus, der dem Übergang in eine Myelose zugrundeliegt (55). Ob die Myelose ein Folgezustand einer Panmyelopathie ist oder letztere ein Vorstadium der Leukose, kann nicht festgestellt werden. Möglicherweise handelt es sich bei der Panmyelopathie und der Myelose um zwei Formen ein und derselben Erkrankung (27).

Stacher (47), der das Problem funktionell betrachtet, kommt zu dem Ergebnis, daß die Beanspruchung des Knochenmarks darüber entscheidet, ob sich eine Aplasie oder eine Myelose entwickelt. Dabei könnte, wenn durch Noxen der Nukleinsäurestoffwechsel der myeloischen Reihe gestört ist, eine hohe Beanspruchung bei gestörter Proliferationsfähigkeit der myeloischen Reihe zu einer Vermehrung von Myeloblasten im Sinne eines Kompensationsversuches führen. Die Frage, warum Übergänge in Myelosen nur relativ selten auftreten, obwohl in vielen Fällen eine hohe Beanspruchung des myeloischen Systems besteht, kann allerdings auch durch diese Überlegungen nicht beantwortet werden. Alle Erklärungen dieses Phänomens bewegen sich noch im hypothetischen Bereich.

T h e r a p i e

Eine sichere, Erfolg versprechende Therapie der Panmyelopathie gibt es bis heute noch nicht. Dennoch werden im einschlägigen Schrifttum eine ganze Reihe von therapeutischen Maßnahmen genannt, von denen ein Teil symptomatisch wirksam ist, während bei einem anderen kausale oder zumindest halbkausale Einflüsse diskutiert werden.

Ziel der symptomatischen Therapie ist es, die Komplikationen der Panmyelopathie - in erster Linie Blutungen und Infekte - zu bekämpfen.

An erster Stelle stehen hierbei Bluttransfusionen. Durch sie kann relativ leicht eine Erythrozytensubstitution erreicht werden. Ein wirksamer Ersatz von Thrombozyten und Leukozyten ist wegen der kurzen Lebensdauer dieser Zellen mit gewöhnlichen Vollblutkonserven dagegen kaum möglich. Hier werden in letzter Zeit bessere Erfolge mit einem Blutzellseparator erzielt, durch den einzelne Blutzellelemente in größerer Zahl gewonnen werden können (14).

Bei den chronischen Panmyelopathien können nach häufig wiederholten Transfusionen allerdings eine ganze Reihe von Komplikationen auftreten (10, 14, 52). Neben der Serumhepatitis handelt es sich vor allem um die Hämosiderose, die sich bei etwa 50% der Panmyelopathien findet, bei denen wiederholt transfundiert wurde (6). Mohler und Leavell (34) fanden mit einer Ausnahme bei allen ihren Patienten, die mehr als 50 Transfusionen erhalten hatten, eine Hämochromatose. In unserem eigenen Krankengut wiesen 4 Patienten autoptisch eine Hämosiderose auf.

Die Bildung von Isoantikörpern gegen Leukozyten und Thrombozyten, mit deren Auftreten etwa von der 10. Transfusion an zu rechnen ist (14), können statt zu einer Vermehrung zu einer Abnahme der Leukozyten und Thrombozyten führen. Man sollte daher auf keinen Fall unmäßig oft transfundieren. Im allgemeinen genügt ein Hämoglobingehalt von 7 bis 9 g% zur Vermeidung von Anämiesymptomen (10, 14, 52).

Wegen der kurzen Lebensdauer der Leukozyten und wegen des häufigen Auftretens von Isoantikörpern kann ein Schutz vor Infektion durch Transfusionen nicht oder nur ungenügend erzielt werden. Die häufig auftretenden komplizierenden Infekte müssen daher sofort und ausreichend antibiotisch behandelt werden.

Meist werden dazu Breitbandantibiotika nötig sein. Chloramphenikol ist als mögliche Ursache von Panmyelopathien natürlich streng kontraindiziert.

Die Behandlung von Infekten im Rahmen einer Panmyelopathie ist bei der geschwächten körpereigenen Abwehr der Kranken ein schwieriges Problem. Mykosen oder Virusinfekte können das Bild in vielen Fällen erheblich komplizieren. Oftmals führen trotz aller antibiotischen Therapie an sich harmlose Infekte über das Vollbild der Sepsis zum Tode.

Eine prophylaktische Therapie mit Antibiotika ist im Hinblick auf die Resistenzentwicklung problematisch (10). Dagegen können prophylaktische Gaben von Gamma-Globulinen einen Schutz gegen Infekte darstellen (14).

Als kausale oder halbkausale Therapie werden mit unterschiedlicher Beurteilung der Wirksamkeit folgende Maßnahmen empfohlen:

1. Kortikosteroide, Androgene, Anabolika
2. Knochenmarkstransfusionen
3. Splenektomie

zu 1,) Kortikosteroide sollen einen allgemein stimulierenden Effekt ausüben (1). Am Knochenmark könnte sich das begünstigend auswirken auf die Bildung normaler Blutzellen. Der genaue Wirkungsmechanismus ist weitgehend unbekannt. Der therapeutische Effekt der Kortikoide ist leider gering (14, 33, 47). Am größten scheint er noch bei postinfektiösen bzw. postmedikamentösen Panmyelopathien zu sein, wo er spontane Rückbildungen beschleunigen kann (14). Gute Wirkungen kann man mit Kortikoiden noch bei den immunologisch verursachten

Formen der Panmyelopathie erzielen (33). Muller und Ganzoni (35) stellten fest, daß bei den Patienten, die mehr als 30 mg Prednison am Tag erhielten, die Überlebensrate signifikant höher war, als bei denjenigen, die weniger als 30 mg erhielten.

Wir beobachteten bei 18 Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden, in 5 Fällen eine mäßige Besserung. 13 Patienten verstarben. Es ist im Einzelfall nicht immer sicher festzustellen, ob eine Remission spontan erfolgte, oder Folge der Therapie war.

Meist werden heute die Glukokortikoide nicht mehr allein verabreicht, sondern in Kombination mit Androgenen oder/und Anabolika. Testosteron führt evtl. zu einer vermehrten Ausschüttung von Erythropoetin und stimuliert dadurch die Bildung von Erythrozyten. Eine hohe Erythropoetinkonzentration ist jedoch unwirksam, wenn, was angenommen wird, der blutbildende Apparat primär geschädigt ist.

Die Wirksamkeit von Androgenen und Anabolika wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt.

Sanchez Medal et al. (41) haben bei ihren Patienten, die länger als 2 Monate mit anabolen Androgenen behandelt wurden, in 70% der Fälle Remissionen gesehen. Bei 22 Fällen hielten die Remissionen ohne weitere Therapie über 1-5 Jahre an. Lewis (27) beobachtete Remissionen hauptsächlich an Kindern im Pubertätsalter. Andere Autoren haben mit Androgenen bzw. Anabolika negative Erfahrungen gemacht (14, 33).

Wir selbst konnten bei unseren Fällen keinen signifikanten Unterschied zwischen Ergebnissen bei alleiniger Glukokortikoidtherapie und denen bei zusätzlicher Androgen- und/oder Anabolikatherapie beobachten.

Eine allgemeingültige Aussage über die therapeutische Wirksamkeit von Androgenen und Anabolika läßt sich schon wegen der spontanen Verlaufsschwankungen bei Panmyelopathien kaum machen (10, 27).

zu 2.) Knochenmarkstransfusionen:

Die Übertragung von Knochenmark stellt technisch kein Problem dar. Einer routinemäßigen Anwendung von Knochenmarkstransfusionen stehen jedoch, ähnlich wie bei anderen Organtransplantationen, immunologische Probleme im Wege (10).

zu 3.) Splenektomie:

Der Sinn von Splenektomien in der Behandlung von Panmyelopathien ist umstritten. Am ehesten scheint die Milzexstirpation bei den splenopathischen Formen angebracht zu sein (1, 10, 35). Wir selbst haben nur in solchen Fällen Splenektomien durchgeführt.

In neuerer Zeit wird allerdings immer wieder diskutiert, ob die Splenektomie, außer bei splenopathischen Formen, nicht auch bei Panmyelopathien allgemein einen günstigen therapeutischen Effekt zeitigen könne.

Möglicherweise kann sie schon durch das Fehlen der physiologischen Zellsequestrierung eine Besserung des Blutbildes bewirken (35). Gross et al. (14) messen der Splenektomie eine größere Bedeutung bei als der Behandlung mit Androgenen oder Anabolika.

Die Splenektomie ist bei diesen Autoren Teil eines therapeutischen Stufenplans, der nach der Applikation von Kortikoiden, Androgenen und Anabolika, die Splenektomie vorsieht, an die sich dann Knochenmarksinfusionen anschließen. .

Dieser Stufenplan hat sich bei 6 Fällen bewährt.

Ä t i o l o g i e

Die Zahl der idiopathischen Panmyelopathien, bei denen sich auch nach genauerem Suchen keine mögliche Ursache entdecken läßt, ist beträchtlich. Keiser (24) fand unter 172 Panmyelopathiefällen 71 idiopathische Formen. Muller und Ganzoni (35) konnten bei 9 von 22 Fällen keine Ursache finden. Andere Autoren geben den Anteil an idiopathischen Fällen mit 50% (Gross, 13) oder sogar mit $\frac{2}{3}$ (Zach, 55) an. Wir selbst konnten nur bei 23 unserer 50 Panmyelopathien eine mögliche Ursache finden. Danach dürften etwa bei $\frac{1}{3}$ bis der Hälfte aller Panmyelopathien Ursachen gefunden werden. Als mögliche Ursachen kommen in Betracht:

1. Physikalische Faktoren
2. Chemische Faktoren
3. Immunologische Vorgänge
4. Infektionskrankheiten

zu 1.) Hier sind es besonders die ionisierenden Strahlen, die dosisabhängig zu schweren Schädigungen auch des hämatopoetischen Systems führen können, wie sie uns von Hiroshima und von Strahlenunfällen bekannt sind.

zu 2.) Eine chemische Schädigung des Knochenmarks im Sinne einer Panmyelopathie kann durch eine große Anzahl von Stoffen hervorgerufen werden (28, 55). Besonders interessant sind in diesem Zusammenhang gewerbliche Gifte und Medikamente. Von den ersteren sei als wichtigster Vertreter das Benzol genannt, das besonders bei jahrelanger Exposition eine ganze Reihe von Knochenmarksschäden hervorrufen kann, darunter Leukämien und Panmyelopathien (22, 30, 45). Wir fanden bei 2 unserer 50 Patienten eine jahrelange Benzoleinwirkung als Ursache der Panmyelopathie. In beiden Fällen ging die Panmyelopathie innerhalb eines halben Jahres in eine akute Leukose über. Derartige Verläufe, bei denen sich aus einer Panmyelopathie eine Leukämie entwickelt, wur-

den nach Benzoleinwirkung öfters beschrieben (39, 48). Die Medikamente, die eine Knochenmarksschäuigung hervorrufen können, sind außerordentlich zahlreich. Im Rahmen dieser Arbeit können nur besonders wichtige aufgeführt werden. Tabelle 8 gibt einen Überblick über verschiedene Medikamente, die für Knochenmarksschäuigungen verantwortlich gemacht werden.

Gruppe I: sicher toxisch

Chloramphenikol

Phenylbutazon

Mesantoin

Gold

Tolbutamid

usw.

Gruppe II: eventuell toxisch

Phenazetin

Gantrisin

Diphenylhydantoin

Chlorpromazin

Chlortrimeton

usw.

Gruppe III: Toxizität sehr fragwürdig

Penizillin

Azetylsalizylsäure

Tetrazykline

usw.

Tab. 8: Medikamente, die mit Panmyelopathie in Zusammenhang gebracht werden (aus Keiser, 24, modifiziert).

Chloramphenikol und Phenylbutazon sind in der Gruppe der sicher toxischen Substanzen aufgeführt. Der Anteil der durch Chloramphenikol verursachten Panmyelopathien ist auch sehr hoch, was aus den zahlreichen Berichten hervorgeht (9, 24, 45, 50, 51). Wallerstein et al. (50) errechneten aus einer umfangreichen Studie, daß die Panmyelopathie nach Chloramphenikol etwa 13-mal häufiger auftritt, als gewöhnlich.

Auch in unserer Untersuchung steht Chloramphenikol mit 4 von 10 medikamentös verursachten Fällen an der Spitze.

Dieser in der Literatur angeführte hohe Anteil der chloramphenikolbedingten Panmyelopathien darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß solche ernste Nebenwirkungen einer Chloramphenikoltherapie im Vergleich zur Verbreitung dieses Medikaments relativ selten sind. Die Wahrscheinlichkeit solcher Zwischenfälle wird unterschiedlich hoch eingeschätzt. Kähler (23) setzt sie mit 1:58 000 an, andere Autoren sogar mit 1:185 000. Wulferding (53) berichtet über 23 Patienten, die mit Chloramphenikol behandelt wurden. Die höchste Gesamtdosis betrug 75g. In 7 Fällen wurde die Grenze von 26g (Kähler,23) überschritten. In keinem Fall konnte er Blutschäden beobachten. Kopp et al. (24a) sahen bei 947 mit Chloramphenikol behandelten Patienten nur 12-mal reversible Blutbildveränderungen. Die enorme Diskrepanz zwischen der Anzahl der Chloramphenikolbehandlungen und der Zahl der nachfolgenden Panmyelopathien deutet auf die Beteiligung individueller Faktoren in der Entstehung solcher Medikamentenschäden hin. Anders liegen die Verhältnisse z.B. bei den Zytostatika. Hier ist, dosisabhängig, mit großer Wahrscheinlichkeit mit hämatotoxischen Wirkungen zu rechnen. Lüdin (28) hat daher zwischen obligaten und potentiellen Hämatotoxinen unterschieden. Zytostatika zählen zu den ersten, Chloramphenikol und Phenylbutazon zu den letzteren. Panmyelopathien nach Phenylbutazon sind nicht so häufig beschrieben worden, wie solche nach Chloramphenikol. Von 151 Fällen Fraumenis (9) waren 124 durch Chloramphenikol und nur 24 durch Phenylbutazon verursacht. In je 3 Fällen dieser

beiden Gruppen ging die Panmyelopathie in eine Leukose über. Auch wir sahen bei 2 von 3 durch Phenylbutazon verursachten Panmyelopathien einen Übergang in eine Leukämie.

Offensichtlich muß keine Spezifität der medikamentösen Schädigung vorliegen. So kann Phenylbutazon vorzugsweise allergische Agranulozytosen hervorrufen (31, 37), aber auch Panmyelopathien und Leukosen.

Mit Ausnahme der obligaten Hämatotoxine wie Zytostatika, bei denen die Schädigung stets dosisabhängig auftritt, ist die Frage der Dosisabhängigkeit von medikamentösen Knochenmarksschädigungen noch nicht völlig geklärt. Bei vielen publizierten Fällen von chloramphenikolbedingter Panmyelopathie lag eine Überdosierung vor, teilweise bis zu mehreren Hundert Gramm (23).

Andererseits gibt es eine ganze Reihe von Fällen, in denen es dosisunabhängig zu schweren Panmyelopathien gekommen ist (24, 50). Möglicherweise treten dosisabhängige und dosisunabhängige Schäden nebeneinander auf (24, 25).

Bei allen mit der Entstehung von Panmyelopathien in Verbindung gebrachten Medikamenten ist therapeutisch Vorsicht geboten. Strenge Indikationsstellung, regelmäßige Blutbildkontrollen und Vermeidung von Überdosierung sind notwendige prophylaktische Maßnahmen.

Für das Chloramphenikol beträgt die empfohlene maximale Gesamtdosis 26g für Erwachsene und 700mg/kg für Kinder (23).

Andere Autoren (55) konzедieren für Erwachsene eine Gesamtdosis von 30g. Da allerdings gerade bei dosisunabhängigen Schädigungen durch Chloramphenikol eine individuelle Bereitschaft mitzuspielen scheint, werden auch in Zukunft nicht alle Zwischenfälle verhindert werden können.

zu 3. und 4.) Als Ursache von chronischen Panmyelopathien werden in zunehmendem Maße immunpathologische Mechanismen diskutiert (2). Möglicherweise bestehen hier Verbindungen zu den Panmyelopathien, die nach Infektionskrankheiten, z.B. im Anschluß an eine Virushepatitis, auftreten.

ten (3, 4, 44).

Solange nicht für alle möglichen ätiologischen Faktoren gesicherte Kenntnisse über die pathogenetischen Mechanismen bestehen, ist es nicht einfach, im Einzelfall die Ursache mit Sicherheit anzugeben.

P a t h o g e n e s e

Über die pathogenetischen Mechanismen bei der Entstehung von Panmyelopathien herrscht noch weitgehend Unklarheit.

Bei den medikamentös verursachten Formen sind 3 Mechanismen denkbar (13, 32):

1. Toxische Schädigungen
 2. Allergische Reaktionen
 3. Genetische Defekte der Stammzellen
- zu 1.) Toxische Schädigungen

Die Schädigung ist in diesem Fall dosisabhängig und steht mit der Dauer der Applikation in Zusammenhang. Sie tritt bei allen exponierten Personen auf. Die Frage, ob sich durch gestörte Ausscheidung von Medikamenten infolge Leber- oder Nierenschäden die myelotoxische Wirkung entscheidend steigert, wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet (24, 40, 51, 53).

Häufigste und wichtigste Vertreter von Medikamenten, die solche toxische Störungen hervorrufen, sind die Zytostatika. Sie greifen in die DNS-Synthese der Zellen ein. Daher sind Gewebe mit hohem Zellumsatz z.B. das Knochenmark besonders störanfällig.

Auch das Benzol ruft solche dosisabhängige toxische Schädigungen hervor. Durch autoradiographische Untersuchung mit ^3H -Thymidin konnte nachgewiesen werden, daß Benzol eine schwere Hemmung der DNS-Synthese von Knochenmarkszellen bewirkt (45).

Chloramphenikol kann ebenfalls toxische Wirkungen hervorrufen, die in gewissen Grenzen dosisabhängig sind. (23, 25, 38, 40). Dazu gehören die Vakuolisierung von Erythroblasten und weißen Vorstufen, sowie eine Störung des Eiseneinbaus in die Erythroblasten, die sich in einem erhöhten Plasmaeisenpiegel ausdrückt. Diese Veränderungen sind meist reversibel (25) und

sicher nicht für die Entstehung schwerer Panmyelopathien verantwortlich. Eher kommt hier die Wirkung des Chloramphenikols auf die Proteinsynthese der Knochenmarkszellen infrage. Die ribosomale Proteinsynthese der Retikulozyten wird von Chloramphenikol allerdings nur durch ein Vielfaches der therapeutischen Dosis gestört (12). Dagegen konnten Yunis et al. (54) zeigen, daß Chloramphenikol bei Knochenmarkszellen die mitochondriale, von den Ribosomen unabhängige Eiweißsynthese schon in kleinsten Dosen stört. Nach Chloramphenikolbehandlung konnten an menschlichen Knochenmarkszellen elektronenmikroskopisch Strukturveränderungen der Mitochondrien nachgewiesen werden (29). Durch diese Ergebnisse scheint die Pathogenese wenigstens der akuten Knochenmarksschädigungen, die unmittelbar im Anschluß an die Therapie mit Chloramphenikol auftreten, geklärt zu sein.

Ungeklärt bleibt die Pathogenese jener Panmyelopathien, die erst längere Zeit nach Chloramphenikolgaben und unabhängig von der Dosierung auftreten.

zu 2.) Allergische Reaktionen

entstehen unabhängig von der Dosis und der Einwirkungs-dauer. Wie bei allen Allergien spielt hierbei eine individuelle Reaktionsbereitschaft in hohem Maße mit. Am häufigsten sind in dieser Gruppe die Agranulozytosen. Modellhaft stellt man sich die allergisierenden Substanzen als Haptene vor, die durch das Hinzutreten von körpereigenem Protein Vollantigencharakter erhalten (32).

Das allergische Geschehen kann sich sowohl in der Peripherie, als auch im Knochenmark selbst abspielen (1).

Nach Phenylbutazon und Pyrazolon wurden häufig allergische Agranulozytosen beschrieben. Ob die Panmyelopathien im Zusammenhang mit diesen Medikamenten ebenfalls auf diesen Mechanismus zurückzuführen sind, muß noch offenbleiben.

Auch für das Chloramphenikol existieren noch keine experimentellen Befunde, die eine immunologische Wirkung auf das Knochenmark beweisen könnten (24).

zu 3.) Genetischer Defekt der Stammzellen

Bei der oft erwähnten Arzneimittelidiosynkrasie dürfte es sich wahrscheinlich zum großen Teil um solche genetischen Defekte bzw. Enzymopathien handeln (32).

Eine latente Enzymopathie könnte durch die Wirkung einer bestimmten Substanz manifest werden, ähnlich wie beim Mangel an Glukose-6-phosphat-dehydrogenase, Glutathionreduktase oder Glutathionsynthetase (49).

Wenn auch für diesen Entstehungsmechanismus einer medikamentösen Panmyelopathie experimentelle Beweise noch ausstehen, sprechen doch einige gewichtige Gründe dafür:

- a) Durch die Annahme einer Enzymopathie kann erklärt werden, warum nur einzelne Individuen im Zusammenhang mit einem Medikament an schwerer Panmyelopathie erkranken.
- b) Es wurde über eineiige Zwillinge berichtet, bei denen sich nach Chloramphenikolmedikation eine Panmyelopathie entwickelte (36).

Wir sahen selbst bei zwei Geschwisterpaaren Panmyelopathien. Einmal handelte es sich um erwachsene Brüder, bei denen sich nach jahrelanger Phenylbutazontherapie eine Panmyelopathie entwickelte, die in beiden Fällen in eine Leukose überging. Im anderen Fall trat bei Bruder und Schwester im Kindesalter etwa gleichzeitig eine Panmyelopathie auf, die mit einem Bodenlack in Zusammenhang gebracht wurde.

Die Annahme einer Enzymopathie könnte gerade die Entstehung solcher Panmyelopathien erklären, die längere Zeit nach der Medikation und weitgehend dosisunabhängig auftreten (23, 24).

Nichtmedikamentöse Panmyelopathien. Im Zusammenhang mit der Pathogenese dieser Formen wurden in letzter Zeit immer mehr autoimmunologische Faktoren diskutiert.

Es ist bekannt, daß im Rahmen von Kollagenkrankheiten Panzytopenien auftreten können (2, 13).

Es kommen aber auch Panmyelopathien vor, bei denen zwar ein positives LE-Phänomen besteht, aber der Multisystemcharakter des viszeralen Erythematodes fehlt. Beickert (2) beschrieb 1968 drei solcher Fälle. Er bezeichnete sie als lupoide Panmyelopathien in Analogie zur lupoiden Nephritis oder Hepatitis. Die Existenz solcher Fälle kann als Beweis für den autoimmunologischen Charakter mancher idiopathischer Panmyelopathien angesehen werden (2).

Manchen Panmyelopathien, bei denen Autoantikörper gefunden werden, liegt ein Thymom zugrunde. In anderen Fällen ist es schwer, einen Grund für die Störung der Autoimmuntoleranz zu finden. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang chemische und infektionstoxische Noxen.

Daß man medikamentöse Einflüsse und immunologische Prozesse miteinander in Verbindung bringt, wurde im vorigen Abschnitt erwähnt.

Panmyelopathien können auch postinfektiös auftreten. In den letzten Jahren wurde mehrfach über Panmyelopathien berichtet, die im Anschluß an Virushepatitiden auftraten (Lit. bei 44). Neben toxischen Schädigungen infolge des Leberschadens und direkter viraler Schädigung des Knochenmarks, wurden als pathogenetische Möglichkeiten auch Autoimmunprozesse diskutiert.

Beickert (1) konnte bei einer Panmyelopathie, die im Zusammenhang mit einer Hepatitis und Virusmyokarditis auftrat, hämo- und heterophile Antikörper gegen Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten nachweisen.

Unter unseren 50 Fällen sind zwei, bei denen die Panmyelopathie im Anschluß an eine akute Hepatitis auftrat (15, 44). Bei insgesamt 3 Patienten lag eine histologisch gesicherte chronisch aggressive Hepatitis vor.

Nachdem in Verbindung mit der chronisch aggressiven Hepatitis heute ebenfalls Autoimmunmechanismen diskutiert werden, ist es

durchaus wahrscheinlich, daß Panmyelopathien, die im Zusammenhang mit solchen Hepatitisformen auftreten, ebenfalls durch autoimmunologische Prozesse verursacht werden. Wie Leinweber (26), konnten auch wir allerdings keine Antikörper gegen Blutzellen finden. Zur endgültigen Klärung der pathogenetischen Zusammenhänge wird es noch zahlreicher klinischer und experimenteller Ergebnisse bedürfen.

Zusammenfassung

An der Medizinischen und der Kinderklinik der Universität Erlangen beobachteten wir in den letzten 12 Jahren 50 Panmyelopathien. In allen Fällen wurde das Knochenmark zytologisch untersucht. Es fanden sich 30 Hypoplasien, 12 Aplasien und 8 Hyperplasien. Eine histologische Untersuchung des Knochenmarks wurde in 25 Fällen durchgeführt. Bei den zellarmen bzw. zelleeren Bildern stimmten Zytologie und Histologie im wesentlichen überein. Differenzen ergaben sich dagegen bei den hyperplastischen Formen. Von den 50 Fällen endeten 30 tödlich. Herz-Kreislaufversagen, Sepsis und Hirnblutungen waren die häufigsten Todesursachen. Die Verlaufsdauer der Erkrankung schwankte zwischen 3 Wochen und 9 Jahren.

Behandelt wurde mit Bluttransfusionen, Glukokortikoiden, Androgenen und Anabolika. Bei 9 Patienten wurde eine mäßige Besserung der hämatologischen Befunde erzielt.

In 22 Fällen konnte eine mögliche Ursache der Panmyelopathie gefunden werden. Dabei standen medikamentöse Schädigungen des Knochenmarks bei 10 Fällen im Vordergrund. 3-mal fanden wir eine histologisch gesicherte chronisch aggressive Hepatitis, 2-mal ging der Panmyelopathie eine akute Hepatitis voraus. Ätiologisch werden neben physikalischen und chemischen Noxen auch Infektionskrankheiten und immunologische Vorgänge diskutiert.

Die Pathogenese der Panmyelopathien ist noch weitgehend ungeklärt. Bei den medikamentös verursachten Formen können toxische Wirkungen oder allergische Geschehnisse, sowie Enzymdefekte für die Entstehung von Panmyelopathien verantwortlich sein. Im Zusammenhang mit den postinfektiösen Panmyelopathien werden autoimmunologische Prozesse diskutiert.

L i t e r a t u r

1. Begemann, H. / H.G. Harwerth: Praktische Hämatologie. G.Thieme, Stuttgart 1969
2. Beickert, A.: Chronische Idiopathische Panmyelopathien mit positivem LE-Phänomen (lupoide Panmyelopathien). Med. Klin. 63 (1968), 367
3. Beickert, A.: Panmyelopathien nach akuter Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 1461
4. Beickert, A., H. Siering: Immunpancytopenie mit Auftreten heterophiler Antikörper bei akuter Hepatitis epidemica kompliziert durch eine schwere Myocarditis. Acta haemat. (Basel) 19, (1958), 51
5. Bucher, U., St. Donski: Zur Frage der Zunahme der Pancytopenien im letzten Jahrzehnt. Schweiz. med. Wschr. 97 (1967) 1475
6. Butzengeiger, K.H.: Die Panmyelophthie und verwandte Zustände der Knochenmarksinsuffizienz. Erg. Inn. Med. 4 (1953), 257
7. Fischer, J.: Hypersplenismus. Was er ist, was er nicht ist. Der Internist 12 (1971), 176
8. Fischer, R., H.E. Schaefer: Zur pathologischen Anatomie der Panmyelopathie und des Hypersplenismus. Der Internist 12 (1971), 151
9. Fraumeni, J.F., Jr.: Bone Marrow Depression Induced by Chloramphenicol or Phenylbutazone. JAMA, 201 (1967), 828
10. Ganzoni, A.M.: Die Therapie der aplastischen Anämie. Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 2079
11. Gasser, C.: Besonderheiten der kindlichen Panmyelopathien. Schweiz. med. Wschr. 100 (1970), 1948
12. Gaudchaux, W., E. Herbert: The effect of chloramphenicol in intact erythroid cells. J. molec. Biol. 21 (1966), 537
13. Gross, R.: Das aplastische Syndrom. Der Internist 12 (1971), 149

14. Gross, R., K.P. Hellriegel, J. Zach: Die Behandlung der aplastischen Syndrome. Der Internist 12 (1971), 186
15. Hartwich, G.: Panzytopenie nach akuter Hepatitis. Fortschr. Med. 88 (1970), 175
16. Hegglin, R.: Differential-Diagnose innerer Krankheiten. G. Thieme, Stuttgart (1969)
17. Heilmeyer, L., H. Begemann: Die aplastischen und hypoplastischen Myelopathien. In: Handbuch der inneren Medizin, Bd. II: Blut und Blutkrankheiten. Berlin 1951 S. 856
18. Heimpel, H., H.-J. Dobler, W. Keiderling: Untersuchungen über den Erythrocytenumsatz bei 50 Patienten mit primärer Panmyelopathie. Klin. Wschr. 42 (1964), 680
19. Heller, A.: Cytochemische Befunde bei Panmyelopathie. Der Internist 12 (1971), 161
20. Hennemann, H. H., W. Zylka, D. Mevenkamp: Die Panmyelopathie als Erscheinungsform der Knochenmarksdysplasie. Medizinische (1959), 1340
21. Heyn, R. M., I. J. Ertel, D. G. Tubergen: Course of Acquired Aplastic Anemia in Children Treated With Supportive Care. JAMA 208 (1969), 1372
22. Kähler, H. J., H. Merker: Chronisch myeloische Leukämie nach langjährigem Kontakt mit Benzol. Dtsch. med. Wschr. 86 (1961), 1135
23. Kähler, H. J.: Zur Frage der Blutschäden nach Anwendung von Chloramphenicol. Fortschr. Med. 82 (1964), 441
24. Keiser, G.: Erworbene Panmyelopathien. Schweiz. med. Wschr. 100 (1970), 1938
- 24a. Kopp, H., B. Janz, K. Knaust: Zur Wahrscheinlichkeit eines Blutschadens durch Chloramphenicol. Ther. Gegenw. 108 (1969), 764
25. Krepler, P.: Zur Frage der Vermeidbarkeit von Schädigungen der Blutbildung durch Chloramphenicol. Wiener Klin. Wschr. 81 (1969), 612
26. Leinweber, B., C. Mueller-Eckardt, K. Noeske, D. Walb, H. Löffler: Hepatitis und Panmyelophthie. Dtsch. med. Wschr. 92

- (1967), 18
27. Lewis, S.M.: Course and Prognosis in Aplastic Anemia.
Brit. med. J. (1965), 1, 1027
 28. Lüdin, H.: Blut- und Knochenmark-Schädigungen durch
Medikamente. Schweiz. med. Wschr. 95 (1965), 1027
 29. Martelo, O.J., D.R. Manyan, U.S. Smith, A.A. Yunis:
Chloramphenicol and bone marrow mitochondria.
J. Lab. clin. Med. 74 (1969), 929
 30. Maugeri, S., R. Colombi, G. Pollini, E. Strosselli, R. Corsico:
Caratteristiche ed evoluzione del l'emopatie benzoliche.
Med. d. Lavoro 56 (1965), 544
 31. McCarthy, D.D., T.M. Chalmers: Hematological Complications
of Phenylbutazone Therapy. Canad. Med. Ass. J. 90 (1964),
1061.
 32. Meiser, J., D. Kuhn, H. Brücher: Arzneimittelschädigungen
des Blutes. Therapiewoche 18 (1968), 270
 33. Moeschlin, S.: Therapie Fibel der inneren Medizin für
Klinik und Praxis. G. Thieme, Stuttgart (1969)
 34. Mohler, D.N., B.S. Leavell: Aplastic Anemia: An Analysis of
50 Cases. Ann. intern. Med. 49 (1958), 326
 35. Müller, C., A.M. Ganzoni: Die erworbene aplastische Anämie,
unter besonderer Berücksichtigung der Komplikationen und
der Prognose. Schweiz. med. Wschr. 100 (1970), 441
 36. Nagao, T., A.M. Mauer: Concordance for drug-induced aplastic
anemia in identical twins. New Engl. J. Med. 281 (1969), 7
 37. Rechenberg, v., H.K. (Hrsg.): Butazolidin. G. Thieme, Stutt-
gart (1961)
 38. Remmele, W.: Medikamentös bedingte Störungen des Knochen-
marks aus der Sicht des Pathologen. Therapiewoche 19
(1968), 2372
 39. Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. G. Thieme, Stuttgart
(1960)
 40. Sachs, H., K. Noeske, W. Sandritter: Chloramphenicol - Pan-
myelopathie im Kindesalter. Med. Welt (1967), 1625
 41. Sanchez-Medal, L., A. Gomez-Leal, Lorenzo Duarte, Maria
Guadalupe Rico: Anabolic Androgenic Steroids in the

- Treatment of Acquired Aplastic Anemia. Blood, 34 (1969), 283
42. Scheiffarth, F.: Allergosen und immunologisch bedingte Erkrankungen. In: Gross, R., D. Jahn, P. Schölmerich: Lehrbuch der Inneren Medizin FK. Schattauer, Stuttgart - New York (1970)
 43. Schulten, H.: Knochenmarksinsuffizienz. In: Handb. ges. Hämatologie, Bd. 4, 2. Urban und Schwarzenberg, München - Berlin (1963)
 44. Schwabel, H.-J., G. Hartwich: Panzytopenie nach akuter Hepatitis. Med. Klin. 66 (1971), 276
 45. Speck, B., Th. Schnider, U. Gerber, S. Moeschlin: Experimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Benzols auf das Knochenmark. Schweiz. med. Wschr. 96 (1966), 1274
 46. Speck, B., S. Moeschlin: Vier weitere Fälle von aplastischer Anämie nach Chloramphenicoltherapie. Schweiz. med. Wschr. 99 (1969), 910
 47. Stacher, A.: Zur Klinik und Therapie der Knochenmarksinsuffizienz. Wiener klin. Wschr. 76 (1964), 781
 48. Vannucchi, V.: Mielosi acute de benzolismo cronico con aspetto iniziale di aplasia e aspetto successivo de leucemia o di eritroleucemia. Riv. crit. Clin. med. 57 (1957), 51
 49. Waller, H. D.: Medikamentennebenwirkungen bei Varianten der Enzymausstattung des Organismus. Therapiewoche (1969), 2369
 50. Wallerstein, R. O., Ph. K. Condit, C. K. Kasper, J. W. Brown, F. R. Morrison: Statewiche Study of Chloramphenicol Therapy and Fatal Aplastic Anemia. JAMA, 208 (1969), 2045
 51. Wiontzek, H.: Knochenmarksschädigung durch Chloramphenicol. Münch. med. Wschr. 111 (1969), 2267
 52. Wolters, H. G., H. Grunze: Panmyelopathien. Beobachtungen an 1800 sternalpunktierten Patienten. Med. Klin. 64 (1969), 1974
 53. Wulferding, F.: Knochenmark und Blutbild bei langfristiger Chloramphenicolmedikation. Med. Welt (1968), 1233

- 54. Yunis, A.A.: Drug induced bone marrow injury. Advanc.
intern. Med. 15 (1969), 357
- 55. Zach, J., H. Cisse, R. Gross: Klinisch-hämatologische Be-
funde bei Panmyelopathien. Der Internist, 12 (1971), 169

Herrn Professor Dr. med. L. Demling bin ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates zu Dank verpflichtet.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. G. Hartwich, der mir jederzeit mit Rat und Tat und seiner Erfahrung zur Seite stand.

Dankbar bin ich auch Herrn Professor Dr. med. A. Windorfer, der es mir großzügigerweise ermöglichte, Krankenblätter der Universitätskinderklinik einzusehen.

Lebenslauf

Am 10.9.1945 wurde ich als Sohn des heutigen Kaufmanns Hans Schwabel und seiner Ehefrau Else, geb. Bossenmayer, in Fürth geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1951 - 1955 wechselte ich an die Oberrealschule Fürth über. Diese besuchte ich von 1955 - 1965. Am 20.7.1965 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Seit der Immatrikulation zum Wintersemester 1965/66 studierte ich ohne Unterbrechung an der Universität Erlangen.

Hier legte ich am 31.10.1966 das Vorphysikum und am 13.8.1968 das Physikum ab. Nach weiteren 6 Semestern folgte das Medizinische Staatsexamen, das ich am 7.2.1972 mit Erfolg beendete.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
